

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(MENTION MÉDECINE)

Présentée par

Gonzalo GAMARRA. C.

né le 2 Janvier 1906 à Cuzco (Pérou)

“ La Maladie de Carrion ”

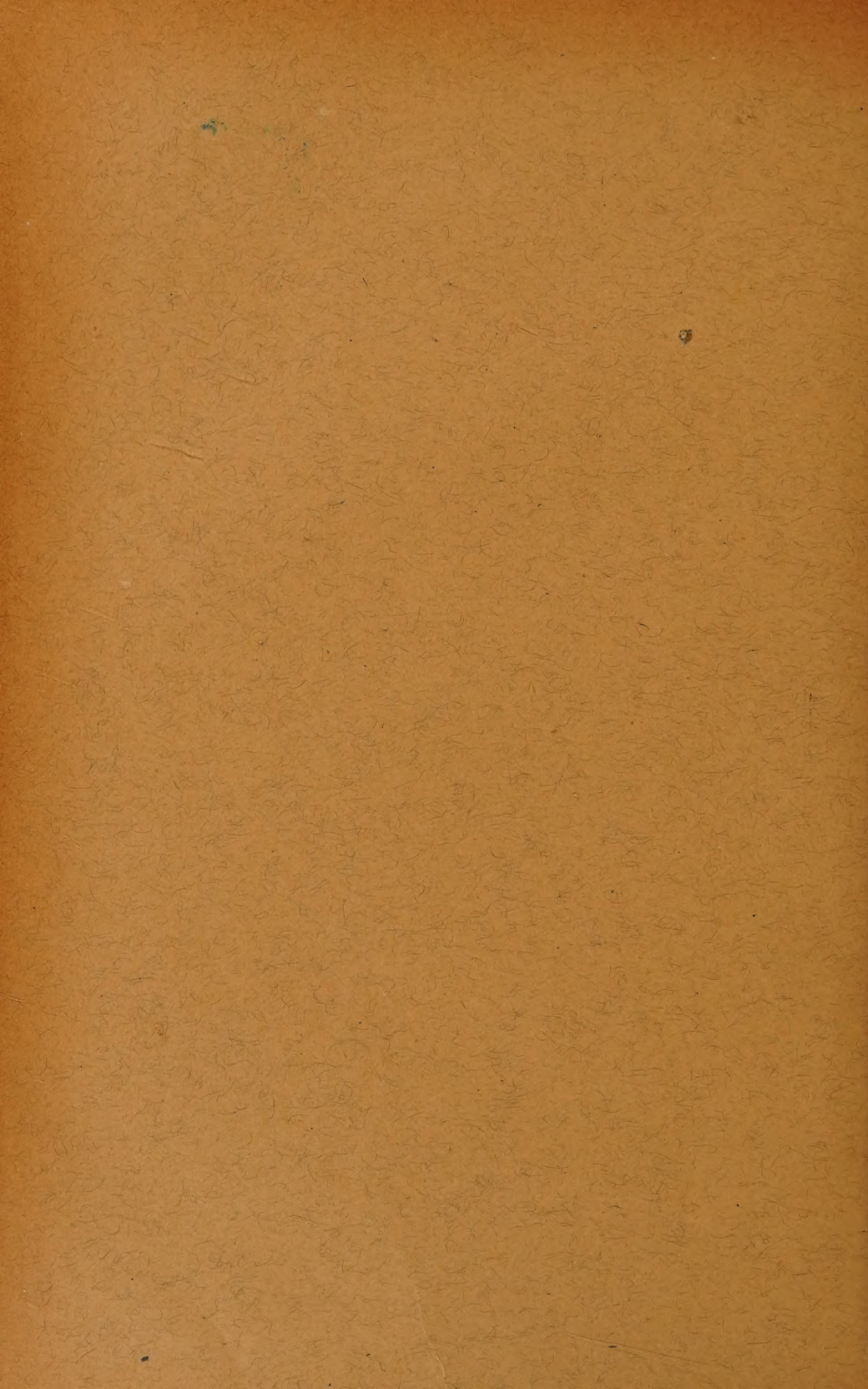
Président : M. le Professeur TANON

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'École-de-Médecine, 13

1932



THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(MENTION MÉDECINE)

Présentée par

Gonzalo GAMARRA. C.

né le 2 Janvier 1906 à Cuzco (Pérou)

“ La Maladie de Carrion ”

Président : M. le Professeur TANON

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'École-de-Médecine, 13

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N. LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LIAN	Pathologie mentale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
DEMELIN	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

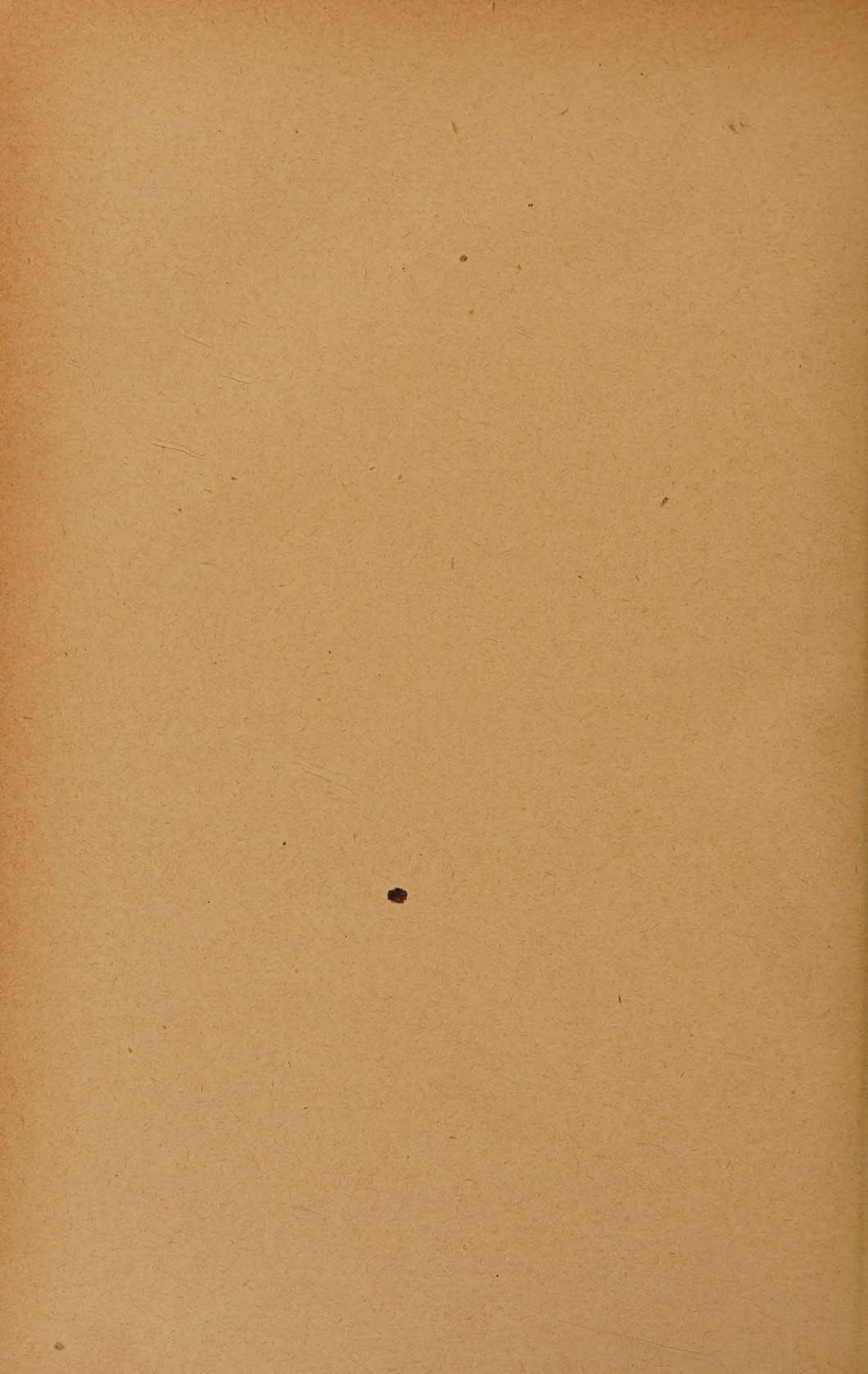
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, prof ^r	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

Bien faible témoignage de reconnaissance et de profonde affection,

A MA FEMME

A MES SŒURS ET FRÈRES

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE

Avec ma plus grande affection.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

*Qui nous a inspiré cette thèse et nous
a conseillé avec une grande bienveil-
lance. Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.*

INTRODUCTION

Depuis l'excellent ouvrage du professeur Ernesto Odriozola, paru il y aura bientôt 34 ans et qui résume toutes les connaissances géographiques, cliniques, anatomo-pathologiques, etc., de l'époque, des découvertes ultérieures, bactériologiques, anatomo-pathologiques, épidémiologiques, etc., se sont produites, amenant des éclaircissements dans la nature, l'origine, la transmission et enfin dans la manière de comprendre cette maladie, nous mettant au seuil d'un avenir thérapeutique.

Notre but est de rassembler en quelques pages toutes les connaissances, tous les documents que l'on possède sur cette maladie et qui sont plus ou moins, admis par la majorité des auteurs. Pour cela nous donnons d'abord un aperçu historique de cette maladie qui vise surtout le problème qui a été quelque peu longuement et chaleureusement débattu : le problème de l'unicité. Puis nous étudions sa distribution géographique, son étiologie, sa clinique, son anatomie pathologique, qui nous fourniront les éléments nécessaires pour juger l'état actuel de cette question tant discutée qu'est celle de son unicité.

LA MALADIE DE CARRION

Nous conservons la dénomination de Maladie de Carrion, proposée par le professeur Alcedan, et acceptée par la plupart des auteurs péruviens. Elle désigne soit la Verruga Péruvienne, soit la Fièvre Grave de Carrion (ancienne Fièvre de la Oroya).

La forme Fièvre Grave de Carrion est connue aussi sous les noms de : Fièvre de la Oroya, fièvre verruqueuse aiguë, anémie pernicieuse de las quebradas, fièvre maligne de la quebradas, etc. et la forme Verruga Péruvienne sous les noms de : éruption de Carrion, verruga de sang, verruga andicola, bouton des Andes et verruga molle.

Définition. — L'affection connue sous le nom de Maladie de Carrion, est une maladie endémique très particulière et sévissant dans une région très limitée des Andes occidentales du Pérou. Maladie infectieuse, générale, produite par un virus nommé « bartonella bacilliformis », transmise par un vecteur spécial. Pou-
vant revêtir deux aspects cliniques différents, suivant qu'elle prend une évolution chronique, bénigne, avec présence d'une éruption cutanée pathognomonique (forme Verruga Péruvienne), ou une évolution aiguë, avec exagération des signes infectieux et absence d'éruption cutanée (forme Fièvre grave de Carrion).

HISTORIQUE

(Evolution des idées vers la théorie uniciste)

La Verruga Péruvienne avant l'épidémie de la Oroya. — On savait que les premiers Espagnols qui arrivèrent sur le territoire occidental de l'Amérique du Sud, avaient souffert d'une maladie inconnue d'eux et que les historiens de l'époque désignaient sous le nom de « berrugas » (Herrera). Par la présence d'une éruption cutanée et les signes généraux qui l'accompagnaient, cette affection rappelait bien les caractères et locaux et généraux de la Verruga Péruvienne. Plusieurs historiens la précisent sous ces divers aspects (A. de Zarate, Gomara, G. de la Vega). Ce dernier historien raconte même qu'une grande partie des soldats du Conquérant du Pérou, Francisco Pizarro, fut atteinte de Verrugas. De temps à autre on fait allusion à des fièvres graves, mortelles, sévissant dans les quebradas (vallées) et s'attaquant aux soldats Espagnols. Ici, vraisemblablement sont des cas de Fièvre Grave de Carrion. L'attention des écrivains est attirée aussi sur cette curieuse maladie qui devient de plus en plus connue (H. Unanue). Tschudi considère l'eau comme l'agent producteur de la maladie. Des médecins péruviens complètent les connaissances cliniques (D^r Malo, M. Odriozola, Salazar, etc.). On initie l'ère anatomique (Velez, Dounon, Cornil, Renault).

La Verruga Péruvienne était donc une maladie cli-

riquement connue, dont les travaux scientifiques s'ébauchaient. Maladie familière, et des médecins et du peuple d'une certaine région; cela ne les avait pas cependant inquiété outre mesure. Jusqu'ici l'attention n'est attirée que sur la Verruga et il n'est pas encore question de la forme Fièvre grave de cette maladie, malgré que cette dernière est assurément aussi vieille que la Verruga.

Unicité ou dualité de la verruga péruvienne et de la nouvelle fièvre de la Oroya. — En 1891 éclate une épidémie de fièvres palustres, de verruga et d'une fièvre de nature inconnue, dans les colonies ouvrières qui bouleversaient les terrains pour la construction d'un chemin de fer de la capitale de la République à une petite ville située au delà de la chaîne occidentale des Andes, la Oroya. Des milliers d'ouvriers étrangers périrent. Par un réflexe thérapeutique on commença à donner de la quinine à tous les malades. Quelques-uns guérèrent sous l'influence de ce médicament; là indiscutablement il s'agissait de cas de paludisme. Malheureusement beaucoup d'autres résistèrent à cette médication et furent emportés en peu de temps.

Qu'était-elle cette fièvre si meurtrière qui ne réagissait pas à la quinine? Était-ce du paludisme? Sûrement pas, mais à l'époque on y pensa, croyant à des formes modifiées de cette maladie (Tasset)? Était-ce une maladie nouvelle, ou mieux, méconnue des médecins? on ne savait rien, on ignorait sa nature, mais on la baptisa « fièvre de la Oroya », nom qui dans son imprécision

cachait, il est vrai, une naturelle ignorance, mais qui dans l'esprit des médecins péruviens évoquait quelque chose de particulier. Une nouvelle entité morbide était créée.

Mais, cette fièvre meurtrière, ne peut-elle être autre qu'une forme maligne de cette maladie si fréquente et si familière de ces régions et que l'on appelait Verruga Péruvienne? Voilà une question que, le premier se posa un médecin français, le D^r Espinal, puis soutint avec M. Odriozola, Macedo, etc., la communauté d'origine de ces deux affections.

La discussion de l'unicité ou dualité de ces deux maladies est ouverte, question assurément la plus débattue parmi les problèmes que pose cette maladie et qui devait connaître de curieuses alternatives.

Unicité des deux affections. Expérience de Carrion.
— Un jeune et illustre étudiant, Daniel Carrion, dans une expérience mémorable, sacrifia sa vie pour tirer de l'ombre les problèmes de la Verruga. Le 27 août 1885 ce jeune vaillant se fait inoculer aux deux bras, le sang d'une formation verruqueuse; vingt jours après les premiers symptômes firent leur apparition et finalement dix-neuf jours plus tard Carrion est emporté d'une infection générale grave, qui d'après les médecins péruviens, était la fièvre de la Oroya. En aucun moment Carrion ne présenta d'éruption verruqueuse.

En plus des arguments d'ordre géographique, épidémiologique et clinique, une preuve décisive expérimentale

taie était portée en faveur de l'origine commune de la Verruga Péruvienne et de la fièvre de la Oroya : avec l'une d'elle on avait reproduit l'autre. Dès lors, pour les médecins péruviens ces deux affections n'étaient que deux variétés d'une seule et unique maladie appelée « Maladie de Carrion », en l'honneur de celui dont la vie avait servi pour confirmer cette hypothèse.

Cette discussion étant clôturée, les recherches se dirigèrent vers d'autres champs. Les études anatomo-pathologiques de Velez et des auteurs français : Dounon, Cornil et Renaut sont complétées par celles de Yzquierdo, E. Odriozola, Letulle, Tamayo, Hercelles, Escomel. Les recherches bactériologiques aboutissent, en 1905, à la découverte par Barton, de la Faculté de Lima, de certains corpuscules dans l'intérieur des globules rouges; reconnus plus tard par Strong et ses collaborateurs comme l'agent spécifique de la fièvre de la Oroya et nommés par eux : *bartonella bacilliformis*.

Nous verrons plus tard que ces recherches ont apporté de nouveaux arguments à la discussion de l'unicité ou dualité qui se rallume avec les travaux de la commission américaine.

Dualité ou unicité. Commission américaine. — En 1913 une expédition scientifique de Harvard University, sous la direction du professeur Strong (R. Strong, E. Tyzzer, Sellards et Gastiaburu) va au Pérou pour étudier la Maladie de Carrion et deux ans après publie les résultats de ses recherches. A la stupéfaction des

médecins péruviens la dualité de la Verruga et de la Fièvre de la Oroya est de nouveau ramenée sur la scène et cette fois c'est le savant américain Strong qui la soutient. Nous verrons au cours de ce travail les divers arguments qu'a présenté le professeur Strong en faveur de sa thèse.

Tandis qu'à l'étranger les idées de ce savant étaient accueillies favorablement, au Pérou, l'expérience du jeune Carrion étant pour ainsi dire toute récente et son souvenir gardé comme un symbole inviolable de l'unicité, ses vieux cliniciens s'attaquaient avec force contre les idées du professeur Strong.

Depuis, les médecins péruviens ont recueilli pendant de longues années, de consciencieuses observations cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentales qui jointes aux nouvelles expériences pratiquées avec des cultures pures de l'agent producteur, obtenues par Noguchi, Battistini et Hercelles en 1925, constituent des arguments solides en faveur de leur thèse uniciste.

Dans un autre ordre d'idées, l'entomologiste américain Townsend découvre en 1914, un psychodidé qu'il nomme *phlebotomus verrucarum*, et fait l'agent transmetteur de la maladie. Ses expériences furent jugées défectueuses par les médecins péruviens. Cependant dans ces dernières années T. Battistini vient de donner des preuves expérimentales convaincantes.

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

La maladie de Carrion a actuellement un foyer extrêmement limité. Elle occupe à peine deux départements de la côte centrale du Pérou : le département d'Ancachs et le département de Lima. Une toute petite portion du département de la Libertad, située au voisinage d'un foyer du premier, est aussi envahie. Cette zone géographique est comprise entre : $78^{\circ}29'$ (Omas), $80^{\circ}23'$ (Yautan) de long. O. de Paris et $8^{\circ}13'$ (Tablachaca), $12^{\circ}28'$ (Omas) de lat. S.

La zone verrucogène constitue une frange longitudinale plaquée sur le versant occidental des Andes. Cette frange commence entre 28 et 120 kilomètres du bord de la mer, n'atteignant donc pas la côte, et finit sur le versant occidental à des hauteurs différentes, mais toujours comprises entre 400 et 3.000 mètres au-dessus de la mer.

Est-ce dire que toutes les localités comprises dans cette frange et entre ces altitudes, sont envahies par la maladie de Carrion? Evidemment non; il faut qu'elles aient certaines conditions géographiques, climatiques et autres qui déterminent et la vie du complexe parasitaire et certaines aptitudes de l'homme. Nous allons tâcher de donner quelques éléments de ce difficile problème.

Les localités verrucogènes sont toutes situées dans des régions spéciales : les vallées appelées « quebra-

das », décrites par les cours d'eau qui coulent du versant occidental des Andes vers l'Océan Pacifique. Cours d'eau habituellement à débit peu considérable mais grossissant à une certaine époque de l'année, après les grandes pluies, sortant alors de leurs lits et laissant après leurs passages des détritits des matières organiques de toutes sortes. Dans ces quebradas étroites et profondes règne une chaleur tropicale et étouffante qui amène une abondante végétation. C'est là que la Maladie de Carrion sévit d'une manière continue.

Nous venons de donner quelques caractères communs des régions à Verrugas, passons maintenant à leur énumération. Il nous semble logique, puisque la distribution géographique est intimement liée au régime hydrographique, de diviser ces différentes zones par domaines aussi hydrographiques. Nous admettons ainsi dix domaines : quatre dans le département d'Ancachs, six dans le département de Lima.

DÉPARTEMENT D'ANCAHS. — 1. *Fleuve Santa* : la vallée d'un affluent de ce fleuve, la vallée de Tablachaca est envahie dans toute son étendue. Le petit village de Pallasca et les fermes situées le long de cette rivière sont des foyers endémiques de Verruga.

Un des foyers le plus réputé est la vallée connue sous le nom de « Callejon de Huaylas », ouverte entre la Cordillère occidentale et la Cordillère Noire et traversée par la rivière Santa qui prend à cet endroit le

nom de rivière de Huaraz. La maladie n'est pas connue dans toute l'étendue de cette quebrada, quelques villages seulement sont atteints : Anta, Jangas, Caraz, Huaylas. Le village de Corongo situé sur un affluent du Fleuve Santa est aussi un foyer verrucogène.

2. *Rivière Casma* : la Verruga est connue dans les petites villages de Yautan, Pariacoto et les fermes situées le long de la vallée de cette rivière, à partir de Yautan vers la Cordillère Noire.

3. *Rivière Huarmey* : le foyer endémique d'Aija se trouve sur un affluent de cette rivière.

4. *Rivière Pativilca* : sur la vallée de Huaylillas, les villages de Cochas et Huaylillas, et sur un affluent de cette rivière, Cajatambo, sont aussi des lieux verrucogènes.

DÉPARTEMENT DE LIMA. — 1. *Rivière Huaura* : sur la vallée de cette rivière se trouve le foyer de Huaycho.

2. *Rivière Chancay* : le village d'Acos.

3. *Rivière Chillon* : sur la vallée de cette rivière, les villages de Yangas, Magdalena, et sur un de ses affluents : Viscas.

4. *Rivière Rimac* : c'est dans cette vallée qu'éclata en 1871 la grande épidémie de fièvre de la Oroya qui attira, pour la première fois, l'attention des médecins.

La rivière Rimac est formée par deux branches : la rivière Cocachacra et la rivière Santa Eulalia, qui convergent vers Chosica, situé à 50 kilomètres de Lima. Sur toute l'étendue de la Santa Eulalia la Maladie de Carrion est connue et particulièrement dans les villages de : Santa Eulalia, Palle, San Geromino Chaclla et plus loin San Pedro de Casta.

A San Pedro de Mama, Santa Ana, Cocachacra, San Bartolome et Surco, villages situés dans la vallée de la rivière Cocachacra, la Maladie de Carrion sévit d'une manière endémique.

5. Dans la vallée de la *Rivière Lurin* : Sisicaya.

6. Dans la vallée de la *rivière Asia* : Omas.

Voilà les centres qui ont été reconnus par beaucoup d'auteurs comme les véritables foyers de la Maladie de Carrion, particulièrement par le professeur E. Odriozola qui les décrit dans sa monographie sur cette maladie. D'autres foyers ont été signalés dans les départements de la Libertad et de Lambayeque. Il est probable que dans la zone verrucogène ou même dans le voisinage, existent des foyers ignorés du médecin.

Peut-on observer la Verruga en dehors du territoire péruvien? Il n'existe pas d'observation certaine à ce sujet. Nous passons très rapidement sur un lointain foyer équatorien qui n'a plus qu'un intérêt historique; nous faisons de même sur une affection cutanée du Brésil, l'angio-fibrome cuits *circumscriptum*, et qu'on a voulu

assimiler à la Verruga Péruvienne. Nous citons par mémoire une observation isolée (Fontoymont et Carouzeau), d'un cas de Verruga qui aurait été vu à Madagascar.

ETIOLOGIE

NATURE DE LA MALADIE. — Avant la découverte de l'agent producteur de la Maladie de Carrion, on voulait voir dans les manifestations cutanées de la forme verruqueuse de cette affection, une forme modifiée du pian, du fait de l'altitude ou du paludisme qui lui est souvent associé (Eder). Mais depuis qu'on connaît son virus, cette hypothèse et autres se sont effacées.

AGENT CAUSAL. — Nous avons vu qu'en 1885 Daniel Carrion s'inocula le produit d'une Verruga et mourut d'une infection générale qui dans l'esprit des médecins péruviens était la fièvre de la Oroya. Cette expérience donnait, entre autres preuves, celle de la nature infectieuse de cette maladie, nous voulons dire microbienne.

Nous passons sous silence les descriptions des divers micro organismes qui ont été soupçonnés ou incriminés, tour à tour, comme les agents producteurs de la Maladie de Carrion, avant la découverte de la bartonella bacilliformis (bacille acido-résistant de Letulle, coli-bacille, groupe paratyphique, bacille de Gaertner, etc.).

C'est au professeur Barton de la Faculté de Lima que revient le mérite d'avoir découvert l'agent producteur de la Maladie de Carrion. En 1905 cet auteur vit

pour la première fois, certains corpuscules dans l'intérieur des glogules rouges de sang des malades atteints de « Fièvre grave de Carrion » et il les nomme « corpuscules endoglobulaires X ». Ces corpuscules sont revus par beaucoup d'auteurs (Gastiaburu, Rebagliati, Darling) ; quelques-uns doutent de leur nature microbienne et en font plutôt des matières de dégénérescence cellulaire (Later, Mayer, Gastiaburu, Rebagliati, Monge).

En 1915, la commission américaine dirigée par le professeur Strong reconnaît la nature protozoarienne de ces corpuscules et les rapproche du genre *grahamella* établi par le professeur E. Brumpt, les désignant sous le nom de *bartonella bacilliformis* et faisant l'agent spécifique de la Fièvre de la Oroya.

Noguchi, Battistini et Hercelles réussissent en 1925-26 à cultiver ces germes.

Morphologie. Habitat. — D'après les nombreux travaux bactériologiques qui ont été faits sur ce micro-organisme, on déduit qu'il peut se présenter sous différents aspects, suivant qu'on l'examine dans le sang, dans les formations verruqueuses, dans certaines cellules endothéliales ou dans les milieux cultureux.

Dans le sang, la *bartonella bacilliformis* se présente toujours dans l'intérieur des globules rouges, qui sont parasités plus ou moins ; suivant la gravité de l'affection. Leur nombre peut varier de 5, 10 à 20 éléments par globule. Ils prennent la forme sphérique, dont le dia-

mètre varie entre 0,5 micron à 1 micron, ou plus fréquemment la forme bacillaire et dans ce cas leurs dimensions oscillant entre 1 micron 5 et 2 microns 5. Ces deux formes sont constamment observées sur le même globule et semblent douées d'une certaine motilité à l'état frais. Après coloration les petits bâtonnets mesurent de 1 à 2 microns de longueur pour 0,2 à 0,5 microns de largeur et présentent leurs extrémités plus colorées que leurs centres. Ces bâtonnets sont droits ou recourbés, groupés parallèlement les uns aux autres; ou plus souvent en chaînettes de trois, quatre ou cinq éléments. Quelquefois ils dessinent un V, un Y ou une croix.

Dans les cellules endothéliales, ces mêmes corpuscules ont été vus soit dans ses formes bacillaires, soit dans ses formes arrondies (Strong, Da Rocha Lima, Cunha). Le premier auteur en particulier, a observé, dans les cellules endothéliales tuméfiées de la rate, des glandes lymphatiques, des vaisseaux de la muqueuse ou des formations lymphoïdes du gros intestin ulcéré, des bâtonnets et corps sphériques. Il a vu quelquefois des formes arrondies contenant des minimes points de chromatine, se fragmenter en un grand nombre d'éléments, qui graduellement, devenaient bacillaires, pour finalement prendre tout à fait la morphologie de ceux existant dans les globules rouges du sang périphérique. C'est le cycle évolutif de la bartonella bacilliformis, d'après la conception du professeur Strong. Ce serait

dans les cellules endothéliales des viscères qui ce germe prendrait la forme sphérique, pour donner par division, les formes bacillaires, hôtes habituels des hématies.

La nature protozoarienne de ces corpuscules semble encore, aujourd'hui, ne pas être acceptée par tous.

Culture. — La culture de l'agent causal a été vainement essayée pendant de longues années. C'est seulement en 1925 que Noguchi, Battistini et Hercelles ont pu les cultiver dans un milieu spécial pour leptospires (Noguchi et Battistini) ou dans du bouillon (Hercelles).

L'ensemencement se fait en partant, soit du sang d'un malade febricitant, soit du produit d'un bouton de Verruga. La température optima est de 28° à 30°. Lorsqu'on pratique une hémoculture, on observe au bout de trois jours, une surface légèrement blanchâtre et granuleuse, entre les hématies déposées au fond du vase et le bouillon. Les jours suivants cette surface s'intensifie graduellement, si bien que vers le sixième jour on se trouve en présence d'une nappe épaisse. Vers le huitième jour apparaît une mince pellicule un peu au-dessous du niveau liquide et c'est là que les germes abondent. (Hercelles).

Si on prélève une parcelle de cette pellicule et qu'on la mette entre lame et lamelle, on remarque des petites sphérulles de 0 micron 2 à 0 micron 5 de dimensions et animés de mouvement très rapides. Après coloration par le Giemsa ou le Leishmann ils apparaissent sous forme

de petits cocons colorés en violet rouge. Dans les cultures de quelques jours les formes bacillaires deviennent moniliformes et donnent naissance aux petits cocons que nous venons de décrire.

Ces germes ne se colorent pas par le Gram.

La prédominance des éléments cocciformes dans les milieux cultureux et même dans les cellules endothéliales de certains organes, a fait penser que la forme définitive du germe était représentée par eux ; cela a valu la dénomination de *bartonella coccoïde*, proposée par le professeur Hercelles.

Inoculation. — L'expérience de Carrion prouve l'inoculabilité de la Verruga Péruvienne à l'homme, ainsi que celle pratiquée par Strong et où il reproduisit une Verruga locale en partant du sang d'une lésion verruqueuse.

Chez les animaux, on savait qu'il existait la Verruga spontanée (auteurs péruviens) en particulier chez les oiseaux de basse-cour, le chien, le lama, le cheval, l'âne et la mule. Il était donc logique de recourir à l'expérimentation sur ces animaux. Ribeyro, Arce et Mackehenie ont obtenu des résultats positifs sur plusieurs d'entre eux.

La Verruga a été reproduite chez les animaux de laboratoire en particulier chez le singe (*macacus reshus*) par beaucoup d'auteurs (Strong et ses collaborateurs, Jadassohn, Sieffert, Rocha-Lima, etc...)

Toutes ces expériences ont reproduit, il est vrai, des

lésions verruqueuses indiscutables et peut-être même la Fièvre grave de Carrion, mais toujours partant des lésions de Verruga. Car, on a le droit de se demander si des lésions verruqueuses ont été reproduites aussi, en partant du sang des malades atteints de la Fièvre grave de Carrion. Or cela n'est pas prouvé, malgré une observation lointaine de Tamayo, par laquelle cet auteur aurait reproduit une Verruga, *in situ*, en inoculant à un chien le sang d'un malade atteint de Fièvre grave de Carrion.

Noguchi et Battistini, après inoculation d'une culture pure de bartonella bacilliformis, a un macacus reshus, ont reproduit indifféremment, soit la forme fébrile (inoculation intra-veineuse) avec une fièvre irrégulière, prolongée et présence de bartonella bacilliformis dans le sang; soit des éruptions verruqueuses par des inoculations intradermiques.

INFLUENCES EXTÉRIEURES. — La Maladie de Carrion s'observe, comme nous disions dans notre description géographique, seulement dans certains endroits à caractères spéciaux et appelés quebradas; fentes étroites et profondes ouvertes dans le versant occidental des Andes, par les cours d'eau qui débordent à des époques déterminées de l'année et possédant un climat tropical, malgré la latitude et la hauteur qu'elles atteignent. Tous ces éléments conditionnent naturellement l'existence du complexe parasitaire et certaines circonstances réceptrices de l'homme.

Cette maladie subit d'indiscutables recrudescences saisonnières, devenant plus fréquentes au moment de la baisse des eaux, c'est-à-dire en juin, juillet et août. D'après le professeur Strong la forme Verruga seule, serait plus fréquente en cette saison, tandis que la forme Fièvre grave, ainsi que le paludisme, s'observeraient plus souvent pendant la saison pluvieuse et chaude, c'est-à-dire de janvier à avril.

Une notion bien établie, est que cette maladie ne se contracte que pendant la nuit et qu'il suffit pour l'éviter de quitter les zones verruqueuses avant la tombée de la nuit ; fait qui d'ailleurs est prouvé par l'absence presque absolue des cas de Verruga chez les nombreux ouvriers qui traversent ces régions pendant la journée.

Ces faits épidémiologiques sont, évidemment, liés aux mœurs et à la biologie de certains insectes hématophages, probables transmetteurs de la maladie.

AGENT DE TRANSMISSION. — La non contagiosité de la maladie avait déjà fait penser aux anciens cliniciens péruviens que l'agent causal ne pouvait être contracté que dans les régions à Verrugas. Cependant on se perdit en réflexions vagues ; c'est ainsi qu'on incrimina l'atmosphère, l'eau, les putréfactions, etc... En 1914, l'entomologiste américain Townsend, ayant déjà la notion du rôle que certains insectes jouaient dans la transmission du paludisme, se demanda si dans la Maladie de Carrion il ne s'agissait pas du même phéno-

mène. Effectivement, son attention étant attirée sur l'abondance d'un nématocère dans les régions verruqueuses, il se mit au travail et fournit les preuves expérimentales. Cependant Barton, Ribeyro et Gastiaburu jugèrent défectueuses ces expériences. Ce nématocère fut appelé par Townsend *phlébotomus verrucarum*.

D'autres auteurs ont cru voir dans les tiques ou dans les moustiques (*phalangomya debilis*) les agents de transmission de la maladie. Noguchi en 1926, put transmettre la Fièvre de la Oroya d'un singe à un autre, par le *Dermacentor Andersoni*, transmetteur de la Fièvre des Montagnes Rocheuses.

T. Battistini a repris les travaux de Townsend en 1926 et a démontré que le phlébotome des régions verrucogènes pouvait transmettre au singe, soit par piqûre directe, soit par inoculation d'une émulsion de cet insecte, les germes de la Maladie de Carrion. Ces faits constituant de nouveaux arguments expérimentaux en faveur de l'hypothèse de l'entomologiste américain, il est probable que le phlébotome soit véritablement l'agent coupable.

Tilden et Tyler ont expérimenté de leur côté sur les espèces : *phlébotomus Noguchii*, qui transmettrait la maladie, et le *phlébotomus péruvien* qui n'y serait pour rien.

Un lézard (*le tropidonotus péruvien*) a été inculpé de servir de réservoir de virus.

CONDITIONS DU TERRAIN. — La Maladie de Car-

rion ne reconnaît ni race, ni sexe, ni âge; un seul facteur, dépendant du sujet est vraiment à considérer : le facteur immunité. En effet, tout sujet étranger aux foyers endémiques, se rendant dans ces régions, sans prendre certaines précautions, a de grandes probabilités de contracter la maladie, et de la contracter dans sa forme grave. Par contre les autochtones ou les sujets y habitant depuis de longues années sont épargnés par l'affection; et cela tout simplement parce que dans leur jeune âge ils ont déjà souffert de cette maladie, et particulièrement de sa forme bénigne. Dans ce phénomène très intéressant de l'immunité de la Maladie de Carrion, il y a évidemment deux faits différents : d'abord, le fait que les autochtones contractent plutôt la forme bénigne que la forme grave; puis cet autre fait, qu'une fois cette maladie contractée on est garanti pour toute la vie. Ce deuxième phénomène c'est l'immunité acquise; mais le premier en est un autre, et peut-être une immunité naturelle? Et alors, pourquoi une immunité naturelle contre la forme grave seulement?

ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE

La Maladie de Carrion est une maladie infectieuse, générale, non contagieuse et caractérisée cliniquement par des douleurs articulaires, de l'anémie, de la fièvre, des tuméfactions ganglionnaires, des hémorragies, etc.

Cette maladie peut revêtir deux aspects cliniques différents, suivant qu'après un début commun, l'évolu-

tion se fasse vers une forme aiguë (Fièvre grave de Carrion ou fièvre de la Oroya) ou vers une forme chronique (Verruga Péruvienne).

Nous allons d'abord étudier l'évolution générale de ces formes, pour ensuite reprendre, dans une étude analytique, leurs principaux symptômes, qui pour la plupart sont communs. Ainsi nous étudierons la fièvre, l'anémie, les douleurs articulaires, les tuméfactions ganglionnaires, les hémorragies, les œdèmes, les signes digestifs et nerveux et les renseignements fournis par les examens de laboratoire; enfin l'éruption verruqueuse, qui, elle, correspond à la Verruga Péruvienne.

Forme Verruga Péruvienne (forme chronique). Incubation. — Dans l'héroïque expérience de Carrion, les premiers symptômes apparurent 21 jours après l'inoculation. Dans celle de Strong, une lésion locale verruqueuse se manifesta le 16^e jour. Des expériences sur des singes, soit par piqûre de phlébotomes capturés dans les régions verrucogènes, soit par inoculation des produits verruqueux, donnent une période d'incubation de 10 jours en moyenne.

L'expérimentation sur l'homme ou sur les animaux ne peut donner que des résultats approximatifs, dans la mesure de nos connaissances de l'étiologie de cette maladie.

Les constatations cliniques donnent une période de 15, 35 à 40 jours (E. Odriozola) et de 20 jours (Strong).

Cependant on aurait observé des cas où cette période se prolongeait pendant des mois et même un an. Les chiffres moyens seraient donc de 15 à 35 jours.

Période pré-éruptive des auteurs péruviens. — Il s'agit d'un malade provenant d'une région verrucogène, qui commence à présenter une lassitude spéciale, une courbature vespérale, pendant quelques jours; puis les signes se précisent peu à peu, le malade présente tous les jours dans l'après-midi ou dans la soirée, ou tous les deux jours, une courbature plus ou moins intense avec des douleurs articulaires et musculaires localisées aux membres. En même temps l'appétit diminue, les forces s'en vont, une teinte pâle se dessine sur la figure. Si à ce moment on prend la température, le thermomètre révèle le soir, une légère ascension à $37^{\circ}8$, 38° , $38^{\circ}5$.

Quelques jours, une semaine ou plus, passent; les signes caractéristiques se dessinent. L'anémie prend une place prépondérante, augmente de jour en jour; la fièvre devient plus ou moins continue, peut-être un peu plus intense (38° , 39°); les douleurs toujours présentes, la fatigue plus ou moins marquée et enfin un amaigrissement commence à apparaître, quelques signes digestifs, parfois quelques hémorragies.

L'examen révèle à cette période une pâleur accusée du malade, un amaigrissement plus ou moins marqué, quelques ganglions hypertrophiés au cou, à la nuque et ailleurs; le ventre un peu douloureux, les urines peu abondantes, chargées; un pouls rapide. Les examens de

laboratoire révèlent une anémie marquée, quelquefois grave (1 à 2 millions de globules rouges par mm³) une polynucléose, l'existence de bartonellas dans les globules rouges et enfin une hémoculture positive. Cette période a duré deux semaines, trois ou davantage.

L'éruption s'approche, les douleurs rhumatoïdes s'exacerbent, deviennent insupportables même, apparaissant l'après-midi ou dans la soirée, pour disparaître avec l'accès fébril, qui prend fin au réveil; après quelques jours de cet état, la température, enfin tombe, les douleurs articulaires persistent et finalement une éruption verruqueuse apparaît abondante.

Période éruptive. — Dès l'apparition de l'élément éruptif et même aux approches, l'existence, l'intensité, la durée de tous les signes infectieux, quels qu'ils soient, (fièvre, anémie, douleurs articulaires, etc.) sont dominés par la qualité, la quantité et la durée de l'élément éruptif. Plus l'éruption est riche, prolongée et miliaire, moins les signes infectieux sont accusés, pouvant même disparaître pour ne plus revenir (forme Verruga bénigne). Moins l'éruption est intense, soit parce qu'elle est localisée, soit parce qu'elle est passagère, plus les signes infectieux sont graves, pouvant même tuer le malade (Verruga grave). Dans la forme Fièvre Grave de Carrion, nous verrons mourir le malade sans présenter cette réaction favorable qu'est l'éruption. Cette éruption se fait en quelques semaines. Fréquemment une poussée éruptive terminée, est suivie d'autres qui prolongent la mala-

die pendant des mois, mais souvent terminée par la guérison.

A côté de ces formes il y a la Verruga sans aucun signe infectieux (Verruga très bénigne).

L'éruption verruqueuse elle-même nous l'étudierons dans un chapitre à part.

Forme Fièvre grave de Carrion, ou forme aiguë (Fièvre de la Oroya). — L'incubation est la même; l'invasion se fait avec les mêmes signes que ceux répondant à la période pré-éruptive de la Verruga Péruvienne; mais ici leur établissement est plus intense, plus rapide, si bien qu'on a l'impression d'être en présence d'une septicémie typhoïdique. La fièvre devient intense, elle monte à 39°, 40°; des sueurs profuses peuvent apparaître comme dans les accès palustres; l'anémie est grave, pernicieuse; des signes digestifs s'y ajoutent : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, etc. L'examen du sang montre une anémie pernicieuse, la présence de nombreuses bartonellas dans les globules rouges et une hémoculture positive. L'évolution de la maladie est devenue aiguë, des hémorragies et des signes nerveux apparaissent, marquant une imprégnation infectieuse profonde de l'organisme. Le malade est amaigri, d'une pâleur cireuse, somnolent et finalement il entre dans le coma et succombe, sans avoir présenté aucune éruption.

Il ne faut pas croire par cet exposé que ces deux formes sont les seules qui puissent exister. Le professeur

Ribeyro, qui a une pratique assez longue en cette matière, fait remarquer avec juste raison qu'entre la *Veruga Péruvienne* et la *Fièvre grave de Carrion* existe toute une série de formes qui participent à la fois de la symptomatologie de ces deux formes, si bien qu'en pratique, en présence d'un malade procédant des lieux verrucogènes et chez qui on soupçonne la présence de ces affections, on est dans l'impossibilité, tout au moins clinique, de pouvoir dire si on est en présence de la *Veruga Péruvienne* ou de la *Fièvre grave de Carrion*.

Avec les symptômes de la maladie de Carrion (*Veruga Péruvienne* et *Fièvre grave de Carrion*) que nous allons exposer, dans une étude analytique, il sera facile de reproduire, soit les extrémités, soit les formes intermédiaires de cette maladie.

ETUDE ANALYTIQUE

DES SYMPTOMES DE LA MALADIE DE CARRION

Nous allons étudier d'abord cinq principaux symptômes de cette affection, à savoir la fièvre, l'anémie, les douleurs rhumatoïdes, les tuméfactions ganglionnaires et les hémorragies; puis les œdèmes, les signes digestifs, les troubles nerveux et enfin les examens de laboratoire et l'éruption verruqueuse.

La fièvre. — La fièvre est un des éléments des plus constants et des plus importants de l'affection. Au début, cette fièvre n'atteint pas des températures très éle-

vées, tout au contraire, elle se manifeste par une petite température de 37° , $37^{\circ}5$, le matin, et de 38° , $38^{\circ}5$, tout au plus 39° , le soir. Elle apparaît tous les jours ou tous les deux jours et elle s'accompagne d'une légère courbature et de quelques douleurs rhumatoïdes. Cette période fébrile dure une semaine ou plus et elle a été appelée la période fébrile préparatoire, par le professeur E. Odriozola. Après cette période une forte fièvre se manifeste avec des frissons pour ne plus quitter le malade. Si la période fébrile préparatoire manque, le malade rentre d'emblée à la période fébrile confirmée, par une fièvre élevée comme il est fréquent d'observer dans les formes graves. Cette fièvre est intermittente quotidienne, rémittente ou irrégulière.

La fièvre va suivre l'évolution générale de la maladie. Si la fièvre tombe en même temps que les autres signes infectieux s'amendent, la guérison fait suite avant l'éruption, ce qui est très rare. Au contraire, si cette fièvre disparaît, ou devient même hypotermique, sans amener une amélioration des autres symptômes, la mort a lieu avant l'éruption (fièvre grave de Carrion).

Dès l'approche de l'éruption et pendant sa durée, la courbe thermique est dominée, nous avons dit, par l'élément aruptif.

Cette fièvre peut s'accompagner de sueurs profuses comme dans les accès palustres. Disons que le poulx suit de près l'évolution de la fièvre et de l'anémie.

L'anémie. — L'anémie aussi est un des éléments

des plus importants et des plus constants de la maladie. Rarement, en pathologie, on observe des anémies aussi marquées et aussi rapidement établies (E. Odriozola). Dès le début, l'anémie se manifeste par une pâleur plus ou moins accusée du malade; puis rapidement elle augmente et traîne tant que la maladie dure et même après celle-ci, la réparation est assez longue.

Dans le cas d'anémie grave des troubles secondaires l'accompagnent, tels : la céphalée, les bourdonnements d'oreilles, les nausées, les vertiges, l'impression de vide ou de plénitude de la tête, fatigue générale, asthénie, etc. A l'examen on se trouve en présence d'un malade languissant qui bouge et parle peu, pâle, exangue, avec conjonctives, narines, lèvres, langue décolorées. Le pouls rapide à 120, 140; des souffles anémiques du cœur, etc.

Pour l'étude du sang, nous renvoyons au chapitre : *examens de laboratoire*.

Les douleurs rhumatoïdes. — Les douleurs rhumatoïdes constituent un symptôme très constant et qui apparaît dès le début de la maladie. Elles ont indiscutablement des rapports étroits avec l'éruption. Elles deviennent de plus en plus intenses, au fur et à mesure que la période éruptive est proche. Ces douleurs accompagnent les accès thermiques; elles sont plus fortes quand la fièvre atteint son acmé dans la nuit, puis s'apaisent avec elle, pour être inexistantes le matin. Lorsque l'éruption est abondante, les douleurs dispa-

raissent totalement, pour réapparaître si de nouvelles poussées éruptives se produisent.

Ces douleurs siègent aux articulations, surtout des membres inférieurs : genoux, chevilles, et aussi, dans les petites articulations des extrémités. Quelquefois ces douleurs atteignent le rachis, les muscles, les cuisses, les jambes. Elles sont en général intenses, continues, et comparables à des douleurs de contusions. Leur intensité peut s'accroître au point d'empêcher tout mouvement au malade.

Tuméfactions ganglionnaires. — D'après le professeur Hercelles c'est un signe extrêmement constant et qui ne manque jamais. Elles se manifestent par des ganglions engorgés, augmentés de volume, dans diverses régions de l'organisme : la nuque, la région carotidienne, la région sus-clavculaire, l'aisselle, etc.

Les Hémorragies. — Les pétéchieies sont assez fréquemment observées et les éléments de l'éruption verruqueuse pouvant même prendre naissance sur ces taches hémorragiques qui siègent sur la face, le cou, les membres, etc. Les hémorragies de la muqueuse nasale sont aussi souvent observées. Les hémorragies intestinales seraient rares (E. Odriozola). Enfin les verrugas peuvent saigner abondamment.

Avec les hémorragies nous avons fini la description des cinq principaux symptômes de la maladie de Carion. Nous allons passer maintenant en revue quelques

signes moins caractéristiques : les œdèmes, les signes digestifs et nerveux, et d'autres.

Œdèmes. — S'observent dans les deux formes de cette affection, cependant, seraient plus marqués dans la verruga que dans la fièvre grave. C'est un œdème qui occupe les jambes et qui peut se généraliser.

Signes digestifs et nerveux. — Les signes digestifs banaux accompagnent cette affection, cependant la diarrhée et les vomissements ont une fréquence assez marquée dans les formes graves. La diarrhée au début est précédée de la constipation, puis elle s'installe dès que la fièvre est constante. Le malade va fréquemment à la selle et expulse des matières séreuses ou même sanguinolentes. Des ulcérations superficielles de la muqueuse du gros intestin expliquent les signes digestifs, en particulier la diarrhée que l'on observe dans les formes sévères.

Les nausées et les vomissements s'installent en général en même temps que la diarrhée. L'anorexie, la soif vive, la langue saburrale sont des signes communs.

Des signes nerveux : céphalée, délire, insomnie, adynamie, carphologie, etc. sont des signes qui s'établissent dans les formes graves de la maladie, ainsi que d'autres signes, tels : congestions des bases pulmonaires, dyspnée, urines peu abondantes, etc.

Examens de laboratoire. — Dans un but de diagnostic on pratique trois sortes d'examens : l'examen du sang au point de vue de l'anémie et de la formule sanguine; la recherche de bartonellas bacilliformis dans

les globules rouges du sang du malade, et l'hémoculture.

Examen du sang au point de vue de l'anémie et de la formule sanguine. — L'anémie est généralement assez marquée, pour que dès le premier abord on la décèle; cependant on ne sera fixé sur son intensité et sa nature que par l'examen du sang. Cette anémie est grave, le chiffre globulaire pouvant descendre au-dessous de 2 millions à 1 million par m/m^3 . Monge a vu même ce chiffre baisser à 500.000 par m/m^3 . C'est une anémie plastique puisque on décèle des formes régénératives. On rencontre un assez grand nombre de normoblastes; l'anisocytose, la poikilocytose et la polychromatophilie sont des phénomènes communs dans ces anémies. Des formes jeunes de la série blanche peuvent être aussi observés (myelocytes hématoblastes).

Le taux de l'hémoglobine est inférieur à la normale. Strong donne des chiffres différents suivant la gravité du cas. Le sang se coagule difficilement.

Le professeur J. Arce a établi une règle pour différencier la verruga benigne des fièvres graves, avant même l'éruption, par la simple appréciation des caractères hématologiques de cette anémie. Pour cet auteur, l'anémie serait de forme simple dans la verruga benigne, tandis qu'elle serait pernicieuse (mégalo-blastique) dans la forme fièvre grave de Carrion.

L'étude de la formule sanguine révèle une leucocytose abondante. Pendant la période pré-éruptive les polynucléaires seraient plus abondants; pendant la pé-

riode éruptive ils laisseraient la place aux mononucléaires.

L'étude du sang nous rend donc compte de l'intensité et de la qualité de l'anémie, nous permettant dans une certaine mesure de porter un pronostic.

Recherche des bartonellas dans les globules rouges et hémoculture. — Ces examens pratiqués chez un malade qui présente une température d'au moins 38°5, aboutissent en général à la découverte, directe ou par culture, de la bartonella bacilliformis.

Dans la forme fièvre grave de Carrion ces recherches sont positives, pendant toute la durée de l'affection; tandis que dans la forme verruga bénigne, elles deviennent négatives après une abondante éruption verruqueuse. Nous avons fait une description assez étendue de la bartonella, tant dans les globules rouges, comme dans l'hémoculture, dans l'étude étiologique de notre travail.

La recherche directe ou par hémoculture de la bartonella a une importance capitale dans l'établissement du diagnostic de la maladie de Carrion.

L'ÉRUPTION VERRUQUEUSE.

L'éruption verruqueuse est l'élément caractéristique et le plus important de la forme Verruga péruvienne de cette maladie. Nous allons signaler quelques points de l'évolution générale de la période éruptive, puis nous étudierons l'éruption verruqueuse elle-même.

Evolution de la période éruptive. — Lorsque l'érup-

tion va se faire, une fois la maladie établie avec ses principaux signes, (période pré-éruptive) les symptômes infectieux s'exacerbent pendant quelques jours. Les douleurs deviennent plus intenses, elles se localisent aux coudes, aux genoux, aux petites articulations des extrémités, en même temps que la fièvre est quotidienne vespérale, atteignant 39° ou 40°. Les recherches de laboratoire révèlent à cette période de la maladie, la présence de bartonellas dans le sang.

La fièvre tombe, mais les douleurs persistent et s'accusent. L'éruption fait son apparition au niveau des membres inférieurs, gagnant le reste du corps les jours suivants; la température remonte à ce moment, mais les douleurs articulaires cessent; l'anémie suit son cours. Les éléments éruptifs arrivés à maturité en une ou quelques semaines, regressent, en même temps que les signes infectieux s'amendent et la guérison locale et générale se déclare. Ici c'est une évolution pour ainsi dire typique d'une éruption miliaire généralisée, mais dans beaucoup de circonstances l'éruption se fait irrégulièrement, ou elle est localisée ou passagère; dans ces cas les signes infectieux deviennent intenses, d'autres poussées éruptives peuvent se manifester et prolonger la maladie pendant même des mois, finalement pouvant se terminer par la mort ou par la guérison, suivant la prédominance des signes infectieux ou de l'élément éruptif.

Eruption verruqueuse. — L'éruption verruqueuse

peut se présenter sous deux aspects cliniques différents : la verruga miliaire et la verruga mulaire. Anatomiquement ces deux formes se différencient par le fait que la verruga miliaire est située dans la partie superficielle du derme, tandis que la verruga mulaire est sous-dermique.

La verruga miliaire

Elément miliaire. — Les verrugas miliaires apparaissent sous forme de toutes petites papules, plus perceptibles au toucher qu'à la vue. Quelquefois elles se développent sur les petechies apparues quelque temps avant la véritable éruption verruqueuse. Ces petites verrugas prennent, au fur et à mesure qu'elles grandissent, les caractéristiques d'une verruga mûre et se présentent alors sous forme de petites élevures arrondies, piriformes, pouvant atteindre des tailles allant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un pois.

Elles sont implantées à la peau par un pédicule ou elles sont sessiles. Elles ont une coloration très caractéristique rouge écarlate, leur surface est lisse, luisante, rarement présentant des petits sillons la divisant en plusieurs lobules.

Lorsque ces verrugas subissent une régression naturelle, elles diminuent de volume, pâlisent graduellement et commencent à desquamer. Leur consistance, de renittente devient mollassse; des rides apparaissent sur leur surface et finalement les verrugas disparaissent

sans laisser trace de leur passage, si ce n'est qu'une légère pigmentation passagère dans le cas de grosses verrugas. Quelquefois spontanément ou par une cause traumatique, la verruga présente un point hémorragique ou une ulcération sur laquelle se développe une croûte jaunâtre; la régression dans ce cas se fait rapidement.

Localisations. — Dans le cas d'une poussée éruptive franche, l'éruption va commencer par les jambes et va envahir les jours suivants, symétriquement le reste des téguments. Les localisations les plus habituelles sont : la région antérieure des jambes, les genoux en particulier, la région antéro-externe des cuisses, la région postérieure des avant-bras, particulièrement les coudes, la région antéro-externe des bras, le front, les joues, les oreilles, le nez. Nous voyons qu'au niveau des membres les côtés atteints sont ceux de l'extension. Certaines régions sont en général indemnes : thorax abdomen. A côté des taches hémorragiques observées à la plante des pieds, on a vu des éléments typiques de verruga, ici et à la paume des mains.

Les muqueuses constituent une localisation assez fréquente de la forme miliaire de l'éruption verruqueuse. On a vu des éléments verruqueux sur les conjonctives produisant des conjonctivites. La muqueuse nasale serait aussi un lieu favorable de développement; c'est à cette localisation qu'on attribue habituellement l'existence des épitaxis. Mais la muqueuse la plus fréquem-

ment touchée est celle de la bouche. La langue, le plancher buccal, les gencives, la face interne des joues, le palais, le voile du palais, les lèvres, peuvent présenter des éléments de la verruga miliaire. On en a observé aussi sur les piliers des amygdales et sur la paroi postérieure du pharynx.

Sur toutes ces localisations l'éruption peut être discrète ou confluyente, et dans ce dernier cas elle peut se présenter comme une nappe irrégulière et bosselée, tant les éléments sont rapprochés les uns des autres.

On aurait observé des éléments verruqueux dans l'estomac, le gros intestin, etc. Enfin les autopsies pratiquées par des auteurs péruviens, montreraient aussi des verrugas dans l'intérieur des tissus et des organes (foie, rate, rein, utérus, muscles, méninges, etc.). Ces faits ont été mis en doute par le professeur Strong.

Variétés. — On dit variété sudamineuse, vésiculeuse, pustuleuse suivant que l'élément verruqueux s'est développé sur un élément sudamineux, vésiculeux, ou pustuleux. Si ces cas ne sont pas rares, cela indique simplement un rapport général entre processus éruptifs; mais ceci n'est pas suffisant pour déterminer une variété, puisqu'il n'y a aucune différence entre les verrugas communes et celles développées sur ces lésions.

La variété cornée diffère des autres parce qu'elle est plus consistante, moins vasculaire et qu'elle regresse en général sans accident (hémorragie).

L'éruption miliaire que nous venons de décrire cons-

titue, lorsqu'elle est généralisée et durable, un des éléments de la forme bénigne de la maladie de Carrion.

Verruga mulaire. — Ainsi appelée par la ressemblance qu'elle présente avec certaines tuméfactions énormes que le mulot des régions verruqueuses possède et considérée comme une verruga spontanée.

Dans son évolution elle parcourt deux stades : le stade nodulaire qui forme la variété nodulaire, et le stade de verruga mulaire.

Variété nodulaire. — Elle débute comme les verrugas miliaires mais reste plus consistante et plus profonde. Alors elle se manifeste par une petite nodosité sensible. Elle augmente de volume adhère au derme, devient immobilisable et cette fois elle est visible sous forme d'une petite élevation arrondie sur laquelle la peau reste normale ou change peu de coloration. Enfin lorsque ses dimensions atteignent celles d'un pois chiche ou d'une noix, elle se présente comme un ganglion hypertrophié, soulevant une peau rose ou même pâle. Le nodule verruqueux apparaît électivement à la face, au dos des mains, aux avants-bras, aux coudes, aux bras, aux jambes, aux genoux et aux cuisses; le thorax et l'abdomen sont en général respectés.

La verruga nodulaire arrivée à maturité va suivre deux évolutions différentes: soit vers la régression et la disparition dans un délai plus ou moins long, soit vers la forme mulaire.

Variété mulaire. — La peau qui recouvre les nodo-

sités verruqueuses est distendue à un tel degré par le développement de celles-ci, qu'elle cède et s'ulcère, faisant quelquefois saigner abondamment la plaie. Le nodule fait alors saillie sous forme d'une masse résistante, douloureuse, plus ou moins arrondie, rouge et entourée d'une peau violacée; il continue à se développer et peut faire une forte hernie sur la peau. La verruga mulaire est constituée; c'est là que l'on observe ces formations irrégulières de fortes dimensions qui peuvent atteindre la taille d'une mandarine ou même celle d'une orange attachées par un épais pédicule et entourées par une peau foncée, brunâtre, remontant plus ou moins sur la tumeur.

Il est aisé de comprendre qu'une fois la peau ulcérée le nodule sous-jacent, soit exposé à des infections secondaires et même à des suppurations prolongeant la durée, surtout dans les grosses verrugas, irrégulières, ou attaqués de foyers de ramollissement.

Après un temps assez long (variant de quelques semaines à quelques mois) la verruga mulaire entre en régression; sa grosseur diminue peu à peu, elle se ratatine et enfin la peau avance et referme la plaie. Quelquefois une régression rapide, en masse, prend toute la néoformation; elle devient plissée, résistante, brunâtre, sèche et tombe comme un morceau de bois (E. Odriozola). La plaie se cicatrise ou donne naissance à une autre verruga. La cicatrice est une tache blanchâtre entourée d'une zone pigmentée.

La verruga mulaire se développe de préférence dans

certaines régions: paupières supérieures, pommettes, lobules des oreilles, nez, mains, avants-bras, et genoux. L'éruption mulaire est en général peu abondante, pouvant même, n'exister que quelques éléments.

Il est évident que les formes de l'éruption verruqueuse, que nous venons de décrire, ne sont que les étapes d'un même processus éruptif, conditionnées par un jeu complexe du germe et du terrain, ce qui est prouvé par la coexistence de ces divers éléments chez le même sujet.

Dans un autre ordre d'idées on a noté un rapport de l'intensité de l'éruption avec l'altitude où se trouve le malade. En effet dans les quebradas verrucogènes l'éruption se ferait facilement et les hémorragies seraient rares. Dans la côte l'éruption serait difficile et enfin, dans les grandes altitudes elles le seraient encore davantage, les hémorragies devenant plus fréquentes.

FORMES CLINIQUES

A côté de la Verruga péruvienne et de la fièvre de Carrion existent des formes associées : une association avec le paludisme qui est endémique dans les zones verruqueuses, une association avec la dysenterie peuvent exister.

L'eczéma, l'impétigo, l'érésypèle peuvent compliquer l'éruption verruqueuse. Les congestions pulmonaires, les entérocrites, les hémorragies ne sont évidemment que l'exagération des signes de la forme grave.

PRONOSTIC

La mortalité globale est assez marquée. Le pronostic dépend de l'existence ou de l'absence de l'élément éruptif. D'après Rocha-Lima la mortalité atteindrait dans les formes graves sans éruption, le chiffre de 98 %, et d'après Strong 30 à 40 %. Dans la forme verruga la mortalité serait de 1 à 2 %.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif. — Le diagnostic de la Maladie de Carrion est établi sur les données de la Clinique et du laboratoire.

En présence d'un sujet provenant des régions verrucogènes et qui présente une fièvre irrégulière, avec anémie, douleurs articulaires et adénopathie, il faut penser à la Maladie de Carrion. Cependant dans certaines circonstances le diagnostic peut être hésitant, surtout avant l'apparition de l'élément pathognomonique, s'il doit se faire, qui est l'éruption. Les examens de laboratoire apportent des renseignements d'une énorme valeur, montrant une anémie, la présence de bartonella dans les globules rouges et enfin une hémoculture positive. Une fois l'éruption apparue le diagnostic n'est plus discutable.

Diagnostic différentiel. — Le diagnostic différentiel se pose différemment suivant que l'on est à la période de début ou à la période éruptive. A la période de début, le diagnostic peut rester imprécis, cette mala-

die pouvant simuler le paludisme, la dysenterie amibienne, les fièvre typhoïde et paratyphoïde, etc., etc. dans sa forme Fièvre grave de Carrion. Toutes ces affections ont des caractères cliniques et parasitologiques particuliers sur lesquels nous n'insistons pas, et qui sont autant de signes différentiels de valeur. Rien n'empêche que celles-ci s'associent à la maladie de Carrion. A la période éruptive de la Verruga péruvienne le diagnostic devient évident. Le pian et la leishmaniose américaine présentent des lésions cutanées caractéristiques et possèdent des germes propres.

TRAITEMENT

Traitement curatif. — Aucun traitement spécifique n'existe. On se contente de faire un traitement symptomatique visant, l'anémie, la fièvre, les hémorragies, etc., etc...

Prophylaxie. — Le mécanisme de la transmission de cette maladie, entrant dans une phase définitive, après les preuves expérimentales fournies dernièrement par Battitini, après Townsend, comme nous avons vu dans l'étude de l'agent transmetteur, autorise à songer à une prophylaxie partant de ce point.

Depuis longtemps, une mesure qui consiste à quitter les lieux verrucogènes avant la tombée de la nuit, a été pratiquée et a donné d'excellents résultats. Nous passons sous silence les mesures de prophylaxie individuelles.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous allons étudier l'anatomie pathologique de l'éruption verruqueuse et les lésions générales que provoque la maladie de Carrion.

Eruption verruqueuse. — Les premiers qui étudièrent l'anatomie pathologique de cette éruption furent A. Velez, les auteurs français Cornil, Renaut et Dounon, puis Yzquierdo, Letulle, Tamayo, Hercelles, Escomel. Pour l'étude macroscopique nous renvoyons à l'étude clinique.

Microscopiquement, l'élément verruga, qu'il s'agisse de la forme miliaire ou de la forme mulaire, est constitué par une lésion ayant une composition et une évolution identiques, variant d'une forme à une autre seulement par son siège et par son volume. Dans la forme miliaire le bouton verruqueux siège à la partie superficielle du derme, tandis que dans la forme mulaire il est sous-dermique.

Le bouton verruqueux au stade de croissance est marqué par l'apparition d'un tissu conjonctif spécial qui va former la trame de la néoformation et qui va maintenir dans ses mailles diverses cellules parmi lesquelles les globules rouges dominent. Ce tissu conjonctif qui prolifère prend une structure alvéolaire plus accusée au centre du bouton, qu'à la périphérie de sorte qu'ici les mailles se resserrent et délimitent le contour du bouton verruqueux. Dans les cloisons de ce réticulum

sont implantés des fibroblastes en grand nombre. En dehors des globules rouges d'autres éléments cellulaires occupent les mailles de la trame conjonctive, tels les polyblastes, quelques leucocytes, des cellules éosinophiles et des matzellens.

Des vaisseaux de nouvelles formations traversent le bouton verruqueux et lui donnent l'aspect angiomateux caractéristique.

La présence de bartonellas, formes coccoïdes, a été mise en évidence dans les cellules endothéliales des capillaires.

Le bouton verruqueux est entouré de partout de tissu conjonctif adulte. L'épiderme n'est pas envahi, mais il est aplati et embrasse le bouton, le recouvrant latéralement de deux prolongements.

Dans l'intérieur du bouton apparaît une zone régressive, claire qui envahit peu à peu la totalité de celui-ci. Aucune trace n'est laissée après le passage de l'élément éruptif.

La verruga mulaire, c'est ce même bouton grossi situé plus profondément et qui a ulcéré la peau dans sa variété mulaire.

Lésions générales surtout marquées dans les formes graves. — Un fait qui a été remarqué par les auteurs qui ont pratiqué des autopsies de sujets morts de fièvre grave, est la pâleur générale des viscères, alternant cependant, avec des foyers congestifs et hémorragiques (poumons). Le foie serait gros et

mou; la rate engorgée et molle; les ganglions lymphatiques hypertrophiés; les plaques de Peyer et les formations lymphoïdes du gros intestin épaissies le gros intestin présenterait des ulcérations superficielles. Le sang est fluide, noirâtre et difficilement coagulable.

Le professeur Strong a noté comme lésions microscopiques les suivantes: des foyers de dégénérescence graisseuse et hyaline, l'existence de pigments ne réagissant pas au fer, au niveau du foie. Congestion, foyers d'infarctus, thrombose des veines, cellules endothéliales tuméfiées présentant des corpuscules sphériques et en bâtonnet, au niveau de la rate. Phagocytose intense au niveau de la moëlle des os. Enfin des cellules endothéliales, ayant exactement les mêmes caractères que celles de la rate, au niveau de glandes lymphatiques et déformations lymphoïdes du gros intestin. Nous savons déjà l'interprétation que ce savant a donné à l'existence de ces corpuscules situés dans l'intérieur de certaines cellules endothéliales.

Par cet exposé, nous constatons que les lésions qui produisent la maladie de Carrion, sont assez diffuses; cependant le professeur P. Weiss de la faculté de Lima fait remarquer que cette maladie atteint surtout le vaste système réticulo-endothélial.

UNICITÉ OU DUALITÉ
DE LA
VERRUGA PÉRUVIENNE ET DE LA FIÈVRE DE CARRION

Nous avons maintenant en main, à peu près tous les éléments nécessaires pour entreprendre une discussion sur cette question, tant débattue, qu'est l'unicité ou dualité de la verruga péruvienne et de la fièvre grave de Carrion (fièvre de l'Oroya). Nous exposerons rapidement les arguments de la thèse dualiste et ensuite plus amplement ceux de la théorie uniciste, cherchant à répondre aux premiers.

Thèse dualiste, américaine (Strong et ses collaborateurs). — Nous avons dans l'historique de notre travail, souligné les alternatives que cette discussion a subies, depuis la fameuse épidémie de fièvre grave de 1871, jusqu'à nos jours.

En quoi consiste la thèse dualiste? Le professeur Strong croit que la Verruga péruvienne et la fièvre grave de Carrion sont deux maladies différentes, parce que la Verruga péruvienne, dit-il, est une maladie éruptive, locale, bénigne, avec peu de signes infectieux ; qu'elle peut être reproduite expérimentalement, chez l'homme ou chez l'animal et qu'enfin, son germe est inconnu et probablement appartenant à la catégorie des virus filtrants. Tandis que la fièvre grave de Carrion,

dit-il, est une maladie infectieuse générale, qui ne présente pas d'éruption verruqueuse; qui n'est pas inoculable, et qui enfin a son microbe connu : la *bartonella bacilliformis*. Dans quelques cas, dit-il encore, les deux affections pourront s'associer.

Thèse uniciste, franco-péruvienne (Espinal, E. Odriozola, Arce, Ribeyro, Mackehenie, Weiss, etc.). Ces deux affections constituent une seule maladie, disent les unicistes, parce qu'elles ont une même distribution géographique, une même épidémiologie, une symptomatologie et une anatomie pathologique analogues; parce que l'une immunise contre l'autre, l'une reproduit expérimentalement l'autre, et que, tant dans l'une comme dans l'autre, on trouve le même microorganisme : la *bartonella bacilliformis*. Analysons ces arguments.

Le fait que ces deux affections se rencontrent toujours ensembles, dans le même domaine géographique est connu et bien établi, comme nous avons déjà fait voir dans notre étude géographique; tandis que les lois épidémiologiques ne le sont que partiellement. Ces deux affections ne se contractent, il est vrai, que pendant la nuit, mais d'après Strong, l'une, la Verruga, a une recrudescence de juin à août, l'autre, la fièvre grave, de janvier à avril. Quoi qu'il en soit, les similitudes géographiques et épidémiologiques, ne constituent que des arguments de suspicion, car ce n'est pas parce que deux affections se rencontrent dans les mêmes régions et

qu'elles ont les mêmes lois épidémiques, qu'on a le droit de les assembler en une seule.

Voyons les arguments cliniques et anatomo-pathologiques. En clinique, nous avons vu, combien difficile et artificielle même, était la séparation de la Verruga péruvienne et de la fièvre grave de Carrion. En effet, ces deux affections ont une même trame symptomatique, qui fait qu'avant l'éruption verruqueuse on est dans l'impossibilité de pouvoir dire, en présence d'un cas de maladie de Carrion, si il va évoluer vers la verruga ou vers la fièvre grave de Carrion. Et même étant déjà dans l'éruption, on a vu la mort se produire par l'établissement d'un syndrome grave rappelant la fièvre grave de Carrion. Nous avons vu aussi la fièvre grave de Carrion se terminer par une éruption de verrugas. Dans ces cas, est-on en présence de verruga péruvienne ou de fièvre grave de Carrion? Assurément il y a les deux.

L'anatomie pathologique des viscères montrerait aussi des lésions générales semblables. L'examen du sang nous montre une même lésion : l'anémie, mais de nature différente dans chaque cas.

Par la géographie et l'épidémiologie on a soupçonné que ces deux affections pouvaient ne constituer qu'une seule maladie; par la clinique et l'anatomie pathologique, on possédait des arguments de grandes probabilités qui unis aux arguments de suspicion formaient déjà une conviction. Cependant ils ne pouvaient encore combattre les arguments de la thèse dualiste. En effet,

puisque ces deux affections pouvaient coexister chez le même sujet, comme disait le professeur Strong, quoi d'étonnant de trouver une symptomatologie mixte, formée à la fois de Verrugas et de signes infectieux? Cependant n'avons-nous pas vu la fréquence de ces cas à symptomatologie mixte? Faut-il encore ici recourir à une explication de simple coïncidence? Elle serait évidemment trop artificielle, mais malgré tout dans les limites de l'acceptation.

Voyons les arguments expérimentaux. La plupart des expériences d'inoculation se rapportent à la reproduction de la lésion verruqueuse par la verruga; ce qui ne prouve que l'inoculabilité de la verruga, et pas plus. La verruga peut-elle reproduire la fièvre grave de Carrion? L'expérience de Carrion a montré, pour les médecins péruviens, que cela était possible; cependant elle n'a pas obtenu sa valeur probatoire absolue puisqu'elle se pratiqua avant la connaissance de l'agent producteur de la fièvre grave et qui aurait servi de contrôle irréprochable à la clinique. Dernièrement, Mayer et Kituth ont reproduit chez le singe splénectomisé la fièvre grave, avec bartonellas dans le sang.

La fièvre grave peut-elle donner la verruga? nous n'en connaissons que l'expérience lointaine de Tamayo. Ce qui indique que quelque chose de particulier, se passe ici.

Il n'y a évidemment qu'une explication à donner à la reproduction de la fièvre grave par la verruga :

c'est la présence de l'agent causal de la fièvre grave dans le bouton verruqueux. Fait qui aujourd'hui a reçu la confirmation par les recherches de Weiss et Mackenhenie qui ont trouvé des bartonellas dans le bouton verruqueux, ou d'autres recherches qui ont abouti à l'isolement de ces germes et à leur complète identification. Ajoutons, qu'aujourd'hui, l'existence des bartonellas dans le sang des malades atteints, non seulement de fièvre grave, mais aussi dans le sang de ceux atteints de verruga, est facilement mise en évidence. Cest faits ne sont plus explicables par une simple coïncidence.

Enfin, faits fondamentaux, Noguchi et Battistini ont reproduit chez le singe, en partant d'une culture pure, soit la verruga, soit la fièvre grave avec présence de bartonellas dans le sang. Ces arguments, présentés par les unicistes sont irréfutables.

Dans un autre ordre de faits nous faisons remarquer que la maladie de Carrion donne une forte immunité et qu'il suffit de contracter l'une de ses deux formes pour être immunisé contre l'autre; faits qui, si ils ne prouvent pas leur identité, les rassembleraient dans la même famille.

Nous avons vu que la similitude géographique, épidémiologique et les analogies cliniques et anatomo-démiologiques de ces deux affections, avait laissé entrevoir aux cliniciens, la possibilité et même la certitude de leur commune origine. Les faits expérimentaux nouveaux

semblent avoir pleinement confirmé cette manière de voir.

PATHOGENIE

Actuellement, la « maladie de Carrion » est considérée tant dans sa forme verruga péruvienne comme dans celle de fièvre grave de Carrion comme une septicémie. Dans sa forme « verruga péruvienne » elle est caractérisée par la présence de bartonnellas bacilliformis, forme bacillaire dans l'intérieur des globules rouges (phase hématique des auteurs péruviens). A cette phase les signes infectieux : anémie, fièvre, etc. sont présents. Puis les bartonnellas disparaissent des globules rouges, en même temps qu'elles apparaissent sous forme coccoïde dans les formations verruqueuses, en dehors des globules rouges qui y existent, et dans les éléments du système réticulo-endothélial (phase histioïde).

Dans le cas de « fièvre grave de Carrion », les bartonnellas deviennent très nombreuses dans les globules rouges, les signes infectieux s'accusent : anémie pernicieuse, fièvre élevée, signes digestifs, etc, aucune éruption ne se fait et le malade meurt dans la phase hématique des auteurs péruviens.

Peut-on savoir pourquoi tel malade présente une éruption, et tel autre pas ? Est-ce une qualité du sujet, du microbe, du milieu ambiant ? On ne sait pas.

CONCLUSIONS

La maladie de Carrion, dans sa forme Verruga Péruvienne ou dans celle de Fièvre de Carrion, est une maladie connue des Péruviens depuis les temps les plus reculés de l'histoire; maladie exclusivement péruvienne, endémique dans certaines vallées tropicales du versant occidental des Andes (départements d'Ancachs et de Lima).

Maladie infectieuse, caractérisée cliniquement par la présence de fièvre, d'anémie, de douleurs articulaires, de tuméfactions ganglionnaires, d'hémorragies, etc. et pouvant revêtir deux formes cliniques différentes, suivant qu'elle prend une évolution chronique, bénigne, avec présence d'une éruption cutanée pathognomonique (forme Verruga Péruvienne) ou une évolution aiguë, avec exagération des signes infectieux et l'absence d'éruption cutanée (forme Fièvre grave de Carrion).

La forme Verruga Péruvienne, ou forme chronique, après une période d'incubation de 15 à 35 jours, se manifeste par l'installation insidieuse de la fièvre, de l'anémie, des douleurs articulaires, des tuméfactions ganglionnaires et présence des bartonellas dans les glo-

bules rouges (période pré-éruptive des auteurs péruviens). Puis une ou plusieurs poussées éruptives prolongent la maladie pendant des mois. Dès lors l'intensité et la durée des signes infectieux sont en raison inverse de l'intensité, de l'abondance, de la durée et de la qualité de l'élément éruptif. Cette forme en général, malgré sa chronicité se termine par la guérison.

L'éruption verruqueuse se manifeste sous deux formes : la forme miliaire et la forme mulaire; toutes les deux ayant la même signification pathologique et le même substratum anatomo-pathologique. Le bouton verruqueux est une prolifération conjonctivo-vasculaire hémorragique, situé dans l'épaisseur du derme (*Verruga miliaire*) ou sous-dermique (*Verruga mulaire*). Macroscopiquement elles se caractérisent par des petites élevures, souvent sphériques, atteignant les dimensions comprises entre celle d'une tête d'épingle et celle d'un pois, d'une coloration rouge écarlate très caractéristique (*Verruga miliaire*) ou par des petites nodosités sous-cutanées, de la taille d'une noisette ou d'une noix sans altération de la peau (*Verruga nodulaire*) ou encore par ces mêmes nodules grossis et ulcérant la peau (*Verruga mulaire*).

Dans sa forme aiguë ou Fièvre grave de Carrion, cette maladie a une période d'incubation et d'invasion analogues à celle de la forme précédente. Mais ici ces signes sont plus accusés et s'installent plus rapidement que dans la forme précédente, si bien qu'on se croit en

présente d'une septicémie typhique. L'examen du sang révèle la présence de nombreuses bartonellas dans les globules rouges et une hémoculture positive. La mort s'en suit sans que le malade ait présenté d'éruption.

Entre ces deux principaux faisceaux, il existe toute une série de formes intermédiaires, en présence desquelles on est dans l'incapacité de pouvoir dire si on est en présence de Verruga Péruvienne ou de Fièvre grave de Carrion.

La maladie de Carrion est produite par la bartonella bacilliformis, découverte par le professeur Barton en 1905 et isolée pour la première fois par Noguschi, Battistini et Hercelles en 1925-26. Ce microbe est décrit comme un coccoïde de 0,2 à 0,5 microns de dimension, aérobic, très mobile, Gram négatif. Il habite sous forme bacillaire, dans les globules rouges, pendant la phase « hématique » et sous forme coccoïde, dans les cellules endothéliales et le bouton verruqueux, pendant la phase « histoiïde » des auteurs péruviens. Ce microbe est pathogène pour certains animaux, singes en particulier. Ce microbe est transmis à l'homme, très probablement par le phlébotomus verrucarum.

La Verruga Péruvienne, maladie bénigne, éruptive, et la Fièvre grave de Carrion, (fièvre de la Oroya) maladie générale grave non éruptive, doivent-elles être considérées comme une seule maladie? La question semble être entrée, aujourd'hui dans une phase définitive. En plus des arguments de similitude, d'ordre géo-

graphiphe, épidémiologiques, cliniques et autres, que les cliniciens péruviens présentaient en faveur de leur thèse uniciste, des faits nouveaux sont venu confirmer cette manière de voir.

Disons simplement que : dans le bouton verruqueux, la présence des germes de la Fièvre grave de Carrion, a été mise en évidence par Mackehénie et Weiss, et que ces germes ont été cultivés et identifiés comme tels ; c'est un fait courant aujourd'hui de trouver des bartonellas dans les globules rouges du sang des malades atteints de Verruga, tout au moins à la période fébrile ; et qui enfin Noguchi et Battistini ont reproduit chez le singe, avec des cultures pures, soit la Verruga, par inoculation intradermique, soit la Fièvre grave par inoculation intraveineuse, avec des bartonellas dans le sang.

Vu : *Le Président de Thèse,*

J. TANON.

Vu : *Le Doyen, Président de Thèse,*

BALTHAZAR.

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Arce J. — *Quelques considérations sur la nouvelle théorie dualiste de la Maladie de Carrion (Verruga du Pérou)*. La Cronica Médica, Lima, nov. 1916. Anal. dans The J. of the A. M. As., 27 janvier 1927.

Arce J. — *Prophylaxie de la « verrue péruvienne » basée sur les caractères étiologiques et épidémiologiques propres à cette maladie*. An. de la Fac. de méd. de Lima, mai, juin, n° 1, 1922. Biblio, l'Of. In. d'hy. P., février 1923, p. 264.

Aldana L. — *Bactériologie de la Verruga du Pérou ou maladie de Carrion*. La Cronica Medica, Lima, août 1929. Bib. l'Of. I. d'hy., P. juillet 1930, p. 1391.

Battistini T. — *La verrue péruvienne (sa transmission par le phlébotome)*. Rev. Sud-Am. de Méd. et de Chir., juillet 1931. V. aussi Noguchi.

Brumpt E. — *Précis de parasithologie*. Masson et Cie, éditeurs.

Castellani et Chalmers. — *Third ed. manual of tropical médecine*.

- Darling S. T. — *Verruca peruana*. Reprinter from
The J. of the A. M. Ass.; 23 décembre 1911.
- Cunha A. M. et J. Muniz. — *Recherches sur la Verruga peruana expérimentale*. Soc. bres. de bio. in
C. R. Soc. Biol., 1927, p. 1368. Anal. dans bull.
de l'Inst. Pasteur, 31 mars 1918.
- Escomel. — *Anatomie pathologique du Verrucome de Carrion*. Ext. des An. de Dermatologie et de Syphiligraphie. Paris, nov. 1902. Masson et Cie.
- Escomel E. — *Algo sobre el diagnostico diferencial entre la verruga peruana el pian*. Obras scientificas del Dr. E. Escomel. Tome II, p. 116. Torres y Aguirre, ed., Lima.
- Escomel E. — *La Maladie de Carrion ou Verruga du Pérou*. Bull. de la Soc. de Path., ex., 8 mai 1929.
- Fontoynt et Carouzeau. — *Sur une affection cutanée rappelant la Verruga du Pérou, observée à Madagascar*. Bull. de l'Acad. de Méd., 20 décembre 1910. Bib. l'Of. I. d'hyg. P., p. 319, 1911.
- Hercelles. — *Conférence sur la Verruga péruvienne*. Bull. de la Soc. de Path. exo., séance 13 juillet 1927.
- Jeanselme E. — *Cours de dermatologie exotique*. Paris, 1904, Masson et Cie, éd.
- Joyeux Ch. — *Précis de Médecine coloniale*. Masson et Cie, éd.
- Le Dantec. — *Précis de pathologie exotique*. G. Doin et Cie, éd.

Lemaire. — « *La Verruga péruvienne. La fièvre de l'Oroya* » dans traité de pathologie méd. et de thérapeutique appliquée. Coll. Sergent, tome 15.

Letulle M. — *Histologie pathologique des verrugas cutanées*, dans l'ouvrage. *La Maladie de Carrion* de E. Odriozola.

Mayer. — *Corps inclus dans les erythrocytes dans la Verruga péruvienne*. Centralblatt of Bakter. Origin, nov. 1910. Bibl. Of. I. d'hy. P. tome III, 1911, p. 319.

Mayer, Rocha Lima et Werner. — *Recherches sur la Verruga péruvienne*. Munich med. Wochem, avril 1913, p. 739. Of. In. d'hy. P., mai 1913.

Mimbela. P. S. — *La maladie de Carrion ou Verruga péruvienne*. Bib. l'Of. I. d'hy P., septembre 1924, p. 1143.

Noguchi H. et Battistini. — *Le microbe de la Fièvre d'Oroya (Oroya fever)*. The J. of. the Ame. Med. Ass. 17 juillet 1926, Biblio. l'Of. I. d'hy. P., sept. 1926, p. 1055.

Noguchi et Hercelles. — *Verruga péruviana et Oroya fever*. The J. of the Ame. Med. Ass., sept. 1926. Of. I. d'hy. P., décembre 1926, p. 1436.

Noguchi H. — *Etiology of Oroya fever. III. The behavior of bartonella bacilliformis in macacus reshus. IV. The affect. in of inoculation on anthropoïd apes with bartonella bacilliformis. V. The experimental transmission of bartonella bacilliformis*

by ticks (*Dermacentor Andersoni*), J. exp. med. novembre 1926. Anal. bull. de l'Inst. Pasteur, 15 mars 1927, p. 209.

Noguchi H. — *Etiology of Oroya fever II. Viability of bartonella bacilliformis in culture and in the preserved blood and an excised nodule of macacus rhésus*. J. exp. med., octobre 1926; anal. bull. de l'Inst. Pasteur, 31 mars 1927, p. 255.

Noguchi H. — *Etiology of Oroya fever IX. Bacterium peruvianum n. sp. a secondary invader of the lesions of verruga peruana*. J. exp. med, janvier 1928. Anal. bull. de l'Inst. Pasteur, 30 septembre 1928.

Noguchi H. — *Etiology of Oroya fever X. — Comparative studies of different strains of bartonella bacilliformis with special referents to the relationship between the clinical types of Carrion's disease and the virulence of the infecting organism*. J. exp. med, janvier 1928. Anal. bull. de l'Inst. Pasteur, 30 septembre 1928.

Odriozola E. — *La maladie de Carrion*. Paris, Carré, éd., 1898.

Ribeyro R. E. — *Sur la Verruga péruana (unicité ou dualité)*. Bull. de path. exo., séance 12 octobre 1927.

Strong R. Tizzer, Brues, Cellards et Gastiaburu. — *Verruga peruana, Oroya fever and uta*. J. of Ame. Med. Ass., novembre 1913, p. 1713.

Strong R. et coll. — *The etiology of Oroya fever and Verruga peruviana*. J. of Ame. Méd. Ass., 6 mars 1915, p. 806.

Strong R. et coll. — *Path. of Oroya fever*. Anal. in trop. dis. bull., mai 1915.

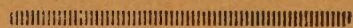
Strong R. et coll. — *Experiments relating to the virus of Verruga peruviana*. J. of Ame. Med. Ass., 1915.

Strong R. et coll. — *Differential diagnosis of Verruga peruviana*. J. of Ame. Med. Ass., juin 1915.

Strong R. — *Path. of Verruga peruviana*. Am. J. trop. dis., 1914-15.

Townsend Ch. — *Résultats de deux ans de recherches au Pérou sur la Verruga et sur sa transmission par les insectes*. Am. J. trop. dis, juillet 1915. Anal. in trop. dis. bull., 15 octobre 1915.

Weiss. — *Contribucion a l'estudio de la Verruga peruana*. Anales de la 7^e ac. de Médecine, Lima Anal. dans Medecina de los paises calidos, Madrid, mai 1931.



LES IMPRIMERIES ASSOCIÉES

36, RUE GODOT-DE-MAUROY

PARIS-IX^e

